I. Medizinische Klinik der Charité, Berlin.

Ueber die Harnausscheidung der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wilm-Gunther Gentzsch
Bestallter Arzt aus Neckarsulm (Wttbg.)

Tag der Promotion: 19. Mai 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW7

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Dozent Dr. Engel
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Harnausscheidung der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone beim Menschen.

Die Arbeiten über die Ausscheidung der Hypophysenvorderlappenhormone (HVLH.) beruhen auf Untersuchungen, die etwa 20 Jahre zurückreichen und sich mit der Aufklärung der Wirkung und der Zusammenarbeit der Drüsen mit innerer Sekretion befaßten. Eine besondere Stellung nahmen hier die Drüsen des Sexualapparates ein, die durch ihre praktische Bedeutung in der Fragestellung der Klinik auch immer wieder zur Bearbeitung anregten. Der Weg der HVLH.-Forschung ging aus von sehr zahlreichen Arbeiten über die Wirksamkeit und den Charakter des weiblichen Sexualhormons. Mit Ovarialextrakten (1) und mit der Methodik der Organtransplantation bezw. -implantation (2) gelang es zunächst in der Klinik, Einfluß auf die Vorgänge an den Sexualorganen zu gewinnen. Auf eine breitere Grundlage mit wissenschaftlicher Verwertbarkeit konnten diese Untersuchungen jedoch erst gestellt werden mit den Ergebnissen biologischer Forschungen amerikanischer Autoren. Diese hatten die Brunstreaktion der Nagetiere untersucht und lieferten im Aufzeigen der Parallelität des sexuellen Zyklus mit morphologischen Veränderungen am gesamten Genitalsystem eine ausgezeichnete Testmethode zur Arbeit mit Ovarial- und anschließend mit Hypophysenhormonen (3). Die hohe Bedeutung dieser Methodik zeigt sich vor allem darin, daß Aschheim und B. Zondek ihre hormonale Schwangerschaftsdiagnose darauf aufbauen konnten (4).

Mit diesem, nach seinen maßgeblichen Bearbeitern Allen und Doysy genannten Test wurde am kastrierten Nagetier der Einfluß des weiblichen Ovarialhormons (Follikulin oder Oestron) weitgehend aufgeklärt. Das Hormon fand sich im Follikelsaft des Ovars, weiter konnte es nach Extraktionsverfahren in der Placenta, im Graviden-harn und schließlich auch im Blut und Harn von Männern, wie bei der Frau nachgewiesen werden. Allerdings sind die Konzentrationen nur gering, da ein großer Teil des anfallenden Hormons rasch inaktiviert wird, doch gelingt der Nachweis auch außerhalb der Geschlechtsreife und unabhängig vom Geschlecht überhaupt (5). Stets äußert sich seine Wirksamkeit beim Nagetier in einem charakteristischen Umbau der Scheidenschleimhaut mit starker Epithelverhornung, dem reinen Schollenstadium, das im natürlichen Zyklus darum

als Zeichen für die Brunst angesehen werden kann. Die Scheidenschleimhaut macht den Rhythmus des Brustgeschehens so gleichlaufend und eindeutig mit, daß allein aus dem Scheidenabstrich der jeweilige Funktionszustand (Dioestrus, Prooestrus, Oestrus, Metoestrus) zu ersehen ist (6).

Beim *kastrierten* Nagetier findet sich spontan niemals das die Brunst anzeigende Schollenstadium, da die Vagina das Erfolgsorgan der Ovarialhormone ist und ohne diese sich nicht verändert. Weiter finden sich am Ovar nicht kastrierter, *infantiler* Tiere nach Follikulingaben nie Veränderungen, trotz hochgradiger Beeinflussung der Vagina und auch des Uterus. Diese Beziehungen der Follikelhormone zum Genitalsystem wurden grundlegend für die Untersuchungen der Hypophysenhormone.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen zeigte nämlich B. Zondek und kurz darauf Smith 1926 in Implantationsversuchen von Hypophysenvorderlappensubstanz beim Nagetier die ausschlaggebende Bedeutung der darin enthaltenden Wirkstoffe für Anstoß und Ablauf der gesamten sexuellen Vorgänge (7). Schon durch die einmalige Implantation einer kleinen Vorderlappenportion konnte eine stürmische Entwicklung des Sexualapparates am infantilen Nagetier erzeugt werden — Vergrößerung und Hyperämie der Ovarien, Blutpunkte, Corpora lutea, praegravide Veränderung der Uterusschleimhaut und Schollenstadium der Vagina (8). In vielen folgenden Untersuchungen wurde die unbedingte Spezifität dieser Ergebnisse dargetan — die sexuelle Reife wird durch Vorderlappenstoffe ausgelöst und in Gang gehalten, „der Hypophysenvorderlappen als Motor der Ovarialfunktion" (Zondek). Weiter wurde gezeigt, daß diese Stoffe identisch bei Mensch und Tier, unabhängig vom Geschlecht und unabhängig vom Alter und dem Funktionszustand der Genitalorgane nachweisbar sind.

Während die weiblichen Sexualhormone (Follikulin oder Oestron, Progestin o. Progesteron) an jedem weiblichen Tier ihre Wirkung zu entfalten vermögen, haben die HVL.-Hormone keinen Einfluß am kastrierten Tier, da sie als übergeordnete, geschlechtsunspezifische Hormone nur über das Ovar als ihr Erfolgsorgan wirken, indem sie dort wieder die spezifische Hormonproduktion anregen. Ebenso wie die Anregung des Follikelapparates ist ihnen auch die Steuerung des Corpus luteum Hormons (Progestin, Progesteron) zugehörig, so daß der HVL. mit seinen gonadotropen Wirkstoffen im ganzen die Bedingungen für die Einnistung des befruchteten Eis im dafür vorbereiteten Uterus schafft.

Nach weiteren, sehr zahlreichen Arbeiten, für deren Ergebnisse ich im einzelnen auf die Literatur verweisen muß, wird von einigen Autoren angenommen, daß es sich bei den gonadotropen Hormonen des HVL. nicht um einen einheitlichen Körper, sondern um eine Anzahl von aufeinander abgestimmten und voneinander abhängigen Substanzen handelt, von denen die einzelnen jeweils auch eine besondere Wirkung bezw. Wirkungsstätte haben sollen. Entsprechend der Wirkung am Erfolgsorgan: I. Follikelreifung, Ovulation, Brunstauslösung(Allen-Test), II. Blutpunkte, III. Luteinisierung reifer Follikel — alles zusammen als HVL.-Reaktion I, II, III die Schwangerschaftsreaktion nach Aschheim und B. Zondek — nehmen diese Autoren ein Follikelreifungshormon (Prolan A) und ein Luteinisierungshormon (Prolan B) an, die bei den im Hypophysenvorderlappen selbst entstehenden gonadotropen Hormonen von einem dritten „synergischen" Faktor oder Zusatzhormon (Synprolan nach Evans) in ihrer Wirkung am Ovar unterstützt und beschleunigt werden sollen. Diese Gesamtheit der im HVL. produzierten Wirkstoffe wird dann als Prosylan determiniert und damit dem in der besonderen Bedingung der Gravidität, der Blasenmole, des Chorionepithelioms im Harn, Blut und der Placenta nachweisbaren Hormon gegenübergestellt, dem dieser synergische Faktor fehlen soll, während sich wiederum nach Kastration, im Alter und bei gewissen Genitalgeschwülsten das gesamte Prosylan nachweisen ließ (9).

Soweit sich die Untersuchungen nicht allein um die Aufklärung der chemischen Struktur der HVLH. bemühten, nahmen sie sämtlich die biologischen Testmethoden am Nageiter in Anspruch. Wie für die Prüfung auf Follikelhormone wurden auch für den Nachweis der gonadotropen HVL.-Hormone am Nagetier, jedoch am infantilen Tier, Brunstveränderungen samt Blutpunkten und Luteinisierung am Ovar gefordert (HVR. I, II, u. III) und als eine Ratten- bezw. Mäuseeinheit diejenige kleinste Menge der Substanz oder ihrer Lösung definiert, die nach auf 6 Portionen verteilter Injektion innerhalb von 80—100 Stunden bei 75% der Versuchstiere die angegebenen Veränderungen auslöste. Infantile Mäuse dürfen eine Gewichtsspanne von 6—8 g nicht verlassen, Ratten nicht schwerer sein als 30 g. Bei diesen Arbeiten ergaben sich Unterschiede in der Empfindlichkeit für die zugeführten Stoffe: die Maus zeigte sich empfindlicher für Prolan B (s. o.), die Ratte für Prolan A. Auch für ein Prolangemisch oben angeführter Herkunft o h n e den synergischen Faktor ergab sich eine 5mal höhere Empfindlichkeit der Ratte (1 RE = ⅕ ME, Zondek). Demgegenüber soll nach Untersuchungen von Hamburger und Lautenschläger wiederum die Maus für das Prosylan, also für aus der Drüse selbst stammende Hormongemisch

empfindlicher sein (1 RE = 2—3 ME). Vielleicht spielt hier die Anwesenheit oder das Fehlen des angenommenen synergischen Faktors eine Rolle, wir werden auf diese Frage bei der Besprechung der eigenen Ergebnisse zurückkommen (10).

Während die außerordentliche Ueberschüttung des weiblichen Organismus mit gonadotropen HVL.-Hormonen nach der Eibefruchtung einen Nachweis nach Qualität und Quantität leicht gestattet, ist dies bei Nichtgraviden, überhaupt beim Menschen in unveränderter Bedingung schwierig. Ganz allgemein hat sich die Aufarbeitung des Harns als günstig erwiesen, da sich der Körper unverbrauchten Hormons durch den Harn entledigt, der dadurch in seiner Hormonkonzentration bei sonst regelrechten Verhältnissen einen relativ verläßlichen Wertmesser abgibt.

Bei den hohen Schwangerschaftskonzentrationen (3000—50 000 ME im Liter) genügt die Injektion von 6mal 0,2—0,4 ccm des nativen Harns an ein Versuchstier, um ein positives Resultat zu erzielen (11). Für die niedrigen Werte außerhalb der Schwangerschaft und beim Manne wurden verschiedene Verfahren ausgearbeitet, einen möglichst gereinigten Extrakt mit hohen Hormonwerten zu erhalten. Im Gegensatz zum Follikelhormon werden die gonadotropen HVL.-Hormone schon durch Erhitzen auf 60 Grad geschädigt, durch Kochen zerstört. Weiter werden sie durch Alkalien und Mineralsäuren leicht angegriffen. Wie andere Hormone sind auch die gonadotropen HVL.-Hormone leicht adsorbierbar und auf dieser Eigenschaft, wie auf ihren besonderen Löslichkeitsbedingungen beruhen die meisten Verfahren ihrer Gewinnung. Wieder im Gegensatz zu den Ovarialhormonen sind die HVL.-Hormone nämlich in organischen, wasserlöslichen Mitteln unlöslich. Dadurch wird eine exakte Trennung der beiden Substanzen möglich — Follikelhormon löst sich gut in Alkohol, Aceton und Aether, die gonadotropen HVL.-Hormone werden durch Alkohol und Aceton gefällt. Zondek bediente sich im allgemeinen der Trennung durch Aetherausschüttelung (auch zur Entgiftung) und Alkoholfällung, ebenso Biedl, H. M. Evans, Wiesner und Marshall. Reiß und Haurowitz fällten mit Uranylacetat, Dickens mit Tannin. Fischer und Ertel verwandten Kaolin als Adsorptionsmittel, Katzman und Doisy Norit oder Benzoesäure (siehe unten). Die Ausbeute ist mit diesen Verfahren eine sehr gute, es gelang zu konzentrieren bis auf 1 mg Substanz = 1250 bis 3300 RE. (Katzmann u. Doysy). Die Kristallisation der Wirkstoffe

gelang bisher noch nicht, es scheint sich um einen Stoff eiweißartiger Natur zu handeln. Die Hormone A u. B sollen sich durch geringfügige Verschiedenheiten in der prosthetischen Gruppe kennzeichnen. Die Körper sind im ganzen gegen irgend geartete Eingriffe sehr empfindlich, das Optimum der Stabilität liegt bei einem pH von 7—8 (12).

Im Verhältnis zum gesamten Arbeitsaufwand in der Erforschung der gonadotropen HVL.-Hormone sind systematische Arbeiten über die Harnausscheidung der Wirkstoffe beim unbelasteten Menschen ziemlich selten. Die meisten Untersucher arbeiteten zudem mit Fraktionen, die nur die Prüfung auf etwa 100 Einheiten erlaubten, also schon relativ hohe Werte voraussetzten.

Zondek untersuchte Sammelharn von 30 gesunden Frauen und fand für den ganzen Menstruationszyklus 743 RE Prolan A, das entspricht einem Tagesdurchschnitt von etwa 25 RE, doch ergaben sich bei getrennten Proben erhebliche Unterschiede für die einzelnen Zyklusphasen. Nach seinen Untersuchungen gibt Zondek für die Frau eine durchschnittliche Tagesausscheidung von 25 RE an, für den Mann 10 ME (13). Katzmann und Doysy gaben für die geschlechtsreife Frau zunächst 10 ME für das Prosylan an, später präzisierten sie ihre Angaben mit 4—19 ME beim Manne, 3—6 ME bei der Frau, weniger als 3 ME beim Kinder vor der Pubertät, 14—28 ME nach dem Eintritt der Geschlechtsreife, 9—26 ME bei klimakterischen Frauen (14). Kaufmann und Mühlbeck wiesen bei 22 gesunden Frauen 20mal weniger als 40 RE, einmal mehr als 40 RE und bei 3 amenorrhoischen Frauen wechselnd mehr als 40 RE nach (15). Nach weiteren Untersuchungen von Zondek, Hamburger, Oesterreicher, Saethre, Jeffcoate und Winter findet sich eine vermehrte Ausscheidung von HVL.-Hormonen bei Frauen nach Aufhören der Sexualfunktionen, ferner bei Tumorkranken. Diese merkwürdige Tatsache wird damit erklärt, daß mit dem Verlöschen der Sexualvorgänge die Hypophyse ihren Angriffspunkt verliert, zudem noch die antagonistische Funktion der Follikelhormone aufhört. Diese Vermehrung der nachweisbaren HVL.-Hormone im Harn ließ sich auch schon kurze Zeit nach operativer oder Röntgenkastration zeigen, desgleichen bei männlichen Kastraten. Bei alten Männern ließen sich solche Verhältnisse nicht nachweisen, abgesehen wieder von Personen mit Genitalcarcinom oder mit Carcinom überhaupt, die z. T. auch eine erhöhte Ausscheidung (111 ME im Liter) erkennen ließen. Wie hier der Mann, nimmt auch die Frau mit Carcinom, vor allem mit Genitalcarcinom eine Sonderstellung ein durch eine erhöhte Ausscheidung von etwa 100—500 ME im Liter. Bemerkenswert ist es sowohl für Tumorkranke wie für Kastraten, daß bei der vermehrten Ausscheidung das Prolan A weit das Prolan B überwiegt (16).

Die eigene Arbeit stellte sich die Aufgabe, an einem größeren, nicht besonders ausgesuchten Material der Klinik die Harnausscheidungsverhältnisse der gonadotropen HVL.-Hormone zu prüfen, um gegebenenfalls aus den Ergebnissen Schlüsse auf die Verwertbarkeit der gewählten Methode für Klinik und Laboratorium zu ziehen. Bei den zu erwartenden niedrigen Werten der Stoffe war die Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit der in Anspruch genommenen Extraktionsmethode von großer Bedeutung, vor allem kam es darauf an, mit einem nicht zu diffizilen Verfahren möglichst hohe Hormonkonzentrationen zu erzielen. Diesen Anforderungen schien eine von Katzman und Doysy ausgearbeitete und empfohlene Harnaufarbeitung zu entsprechen, die 1934 veröffentlicht wurde. Nach den Angaben erlaubte sie eine Konzentrierung auf das 200fache bei so geringer Toxicität des Extraktes, daß die Autoren die Hälfte des Extraktes einer Harntagesmenge einer einzelnen infantilen Ratte ohne Vergiftungsfolgen injicieren konnten (17). Nach voraufgegangenen Modellversuchen mit Verdünnungen industrieller Präparate (Preloban, Praehormon, Praphyson) bekannter Konzentration und verschiedenartigen Vorversuchen, die sich mit der Durchführung und den Eigenheiten der Methode befaßten, wurde diese in folgender Art in allen Versuchen zur Anwendung gebracht.

Der Harn der Versuchspersonen wurde gesammelt und bis zur Vollständigkeit im Eisschrank verwahrt. Als Ausgangsmenge wurde ein Liter Urin verwandt, in einigen Fällen 1,5 bezw. 2 Liter. Wurde diese Menge in 24 Stunden nicht erreicht, so wurde der Urin von 2 Tagen gesammelt, gemischt und davon die Ausgangsmenge genommen. Mit 3% Essigsäure wurde der Harn auf ein pH von 5 angesäuert, die Bestimmung des pH erfolgte in allen Arbeitsgängen mit Indikatorpapier, das für die annähernden Einstellungen die genügende Exaktheit gewährleistete. Unter starkem Schütteln wurde diesem Harn langsam pro Liter 75 ccm einer gesättigten Lösung von Benzoesäure in Aceton zugesetzt.

Es kommt dabei sofort zu einer dickweißen, kristallinen Ausfällung der Benzoesäure, die als Adsorbens die Hormone neben anderen Stoffen fällt. Die Follikelhormone als gut acetonlöslich bleiben in Lösung, evtl. Reste würden bei den folgenden Acetonbearbeitungen ausgeschieden. Die erste Fällung wurde im Buchner Filter gesammelt, nochmals mit einer heißgesättigten, darauf gekühlten wäßrigen Benzoelösung nachgewaschen; der Benzoefällungsrückstand wurde danach durch starkes Pressen möglichst von Flüssig-

keitsresten befreit und schließlich eine zeitlang bei niederer Temperatur, gewöhnlich im Eisschrank getrocknet. Später wurde er dann im großen Zentrifugenglas mit einer dem Ausgang entsprechenden Menge Aceton vollständig gelöst und die mehr minder trübe Lösung 30 Minuten bei hohen Touren zentrifugiert. Der acetonunlösliche Bodensatz wurde mit kleinen Acetonmengen zweimal nachgewaschen und dann wieder im Eisschrank getrocknet, anschließend herausgekratzt oder mit ganz kleinen Wassermengen aufgenommen. Diese Aufschwemmung wurde durch tropfenweises Zugeben einer $^1/_{10}$ Natronlauge zur Lösung gebracht, dabei wurde dauernd das pH geprüft, das keinesfalls über 9 liegen durfte (Alkalischädigung, Stabilitätsoptimum). Durch Zentrifugieren wurde unlösliches Material abgeschieden, das dann noch ein zweites oder drittes Mal mit Natronlauge behandelt wurde. Das klare Zentrifugat wurde gesammelt und zur Vermeidung von Injektionsschädigungen mit 3% Essigsäure neutralisiert (pH 7—8). Nach weiteren Angaben der Autoren konnte dieser Extrakt durch nochmalige Acetonfällung und anschließende Lösung in Wasser auf eine noch höhere Konzentration gebracht werden, doch führten wir diese Maßnahme nur einmal mit Erfolg durch, als die restliche Extraktmenge für die Injektion zu groß war.

Die resultierenden Extraktmengen wurden mit Aqua dest. unter Wahrung des pH auf eine zur Injektion bequem teilbare Menge aufgefüllt. In den ersten Versuchen wurde mit je 3 Tiergruppen zu je 4 infantilen (30 g), weiblichen Ratten und einem entsprechenden Kontrolltier gearbeitet. Die erste Gruppe erhielt auf die 4 Tiere verteilt die Hälfte, die zweite ein Viertel, die dritte ein Achtel des Extraktes. Durch ein weiteres Auffüllen der Teilmengen mit Aqua dest. wurde es erreicht, daß jedes Tier pro Injektion 0,2 oder 0,3 ccm bekam, im ganzen wurde jedes Tier mit dieser Menge 6mal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt. Nachdem die Versuchsanordnung genügend geprüft worden war, wurden die einzelnen Gruppen auf je 3 Tiere und ein Kontrolltier verrringert, zum Teil wurden dann auch nurmehr 2 Tiergruppen verwandt, deren eine $^2/_3$, die andere $^1/_3$ des Extraktes erhielt. Nach 1—2 Ruhetagen nach der letzten Injektion wurden bei allen Tieren Scheidenabstriche gemacht, 2—3mal täglich, die nach Methylalkoholfixation mit Fuchsin gefärbt wurden. Als positiv wurde das Eintreten des vollständigen Schollenstadiums gewertet, bei nur starkem Ueberwiegen der Schollen wurde der Befund als (+) angesehen. Im allgemeinen wurden

die Versuche 8 Tage nach der ersten Injektion beendet, in den ersten Versuchsreihen wurden die Tiere getötet, um die Ovarien makroskopisch zu untersuchen. Doch glaubten wir in den späteren Versuchen darauf verzichten zu können, da sich einmal ein Parallelgehen der Befunde an Scheide und Ovar regelmäßig ergeben hatte, dann auch eine Fehlerquelle durch etwa anwesendes Follikelhormon nach der Extraktionsmethode und den Ergebnissen diesbezüglicher Kontrollversuche ausgeschlossen war. Zur Kontrolle der Leistungsfähigkeit der Methode wurde in mehreren Versuchen gekochter Harn nativ und nach Aufarbeitung verwandt, in einem Falle wurde auch der letzte Extrakt über 60 Grad erhitzt. Keine dieser Chargen ergab ein positives Resultat. In zwei Fällen wurde das Filtrat der ersten Fällung nochmals in derselben Art aufgearbeitet, um etwa nicht absorbierte Hormonmengen nachweisen zu können, doch hatten auch diese Versuche kein Ergebnis. In zwei Versuchen wurde der Extrakt in gleicher Injektionsanordnung an kastrierte weibliche Tiere gegeben, ohne daß sich am Scheidenabstrich das Schollenstadium hätte nachweisen lassen können— und zwar wurde für diese Kontrolle die Hälfte des Extraktes von 2 Litern Harn genommen, die andere Hälfte ergab an nicht kastrierten infantilen Tieren ein positives Resultat.

Die Auswertung erfolgte durch Gegenüberstellung der gerade schon positiven Tiergruppe zu der nächsten noch negativen Tierreihe, die eine kleinere Dosis erhalten hatte. Es ließ sich in dieser Weise für die meisten Versuche eine untere und eine obere Grenze der möglichen Hormonkonzentration angeben. In der Minderzahl waren einmal alle Gruppen positiv, d. h. die Konzentration der HVL.-Hormone lag über der Zahl, die mit der kleinsten Fraktion für die Gesamtmenge bestimmt werden konnte. In einigen anderen Fällen ergab auch die mit der größten Teilmenge des Extraktes behandelte Gruppe ein negatives Ergebnis, so daß als Hormonwert allenfalls eine Zahl unterhalb der entsprechenden Einheitszahl angenommen werden konnte. In einer größeren Anzahl von Versuchen wurde das Ergebnis in einem zweiten Kontrollversuch nachgeprüft. Die zahlenmäßige Auswertung geschah durch Bezugnahme der Teildosen auf die Gesamtextraktmenge und anschließende Umrechnung auf die jeweilige Tagesharnmenge.

Bei den zahlreichen Kontrolltieren konnte niemals ein positiver Befund erhoben werden.

Tabelle 1a.

Zusammenfassung nach dem Geschlecht der Untersuchungspersonen.

Männlich.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE.		
1.	Em.	33	Ulcus duoden.	> 6	< 12.	
2.	Bo.	34	Ulcus pept. jej.	> 6	< 9.	
3.	Mes.	44	Tbc. vertebr.	> 10	< 20.	
4.	Gri.	37	Ulcus duoden.	> 8	< 17.	
5.	Ro.	46	Thyreotox.	> 6	< 10.	
6.	Ro.	46	Thyreotox.		< 5.	Kontrolle.
7.	Schl.	34	Lymphogran.	> 10	< 16.	
8.	Schl.	34	Lymphogran.		> 13.	Kontrolle.
9.	Grä.	40	Ulcus duoden.		> 16.	
10	Grä.	40	Ulcus duoden.	> 10	< 20.	Kontrolle.
11.	Ri.	39	Endog. Depress.	> 6	< 12.	
12.	Koa.	57	Ulcus ventr.	> 10	< 20.	
13.	As.	52	Nephrolith.	> 6	< 12.	
14.	Hen.	41	Ulcus ventr.	> 6	< 12	
15.	Her.	40	Nephrolith.		< 5.	
16.	Sie.	45	Achyl. gastr.	> 10	< 20.	
17.	Scha.	48	Ischias.	> 5	< 9.	
18.	Koh.	65	Herzinsuffizienz	> 9	< 12.	
19.	Schz.	32	Nephrolith.	> 9	< 12.	
20.	Neu.	15	Epilepsie	> 5	< 9.	
21.	Ben.	55	Ulcus ventr.	> 5	< 9.	
22.	Kür.	68	Perniciosa.	> 5	< 10.	
23.	Po.	31	Darmblutung		< 5.	
24.	Tied.	53	Herzinsuffizienz	> 5	< 9.	
25.	Wud.	19	Nephrolith.	> 4	< 9.	
26.	Wud.	19	Nephrolith.		< 5.	Kontrolle.
27.	Wit.	27	Rheuma.		< 6	
28.	Hin.	27	Lymphogran.		< 5.	
29	Hin.	27	Lymphogran.	> 5	< 7.	Kontrolle.
30.	Die.	49	Magenca.		< 4.	
31.	Wee.	35	Lymphogran.		< 3.	
32.	Schg.	30	Dys. mus. progr.	> 5	< 7.	
33.	Kat	50	Ulcus duoden.	> 5	< 6.	
34.	Gro.	54	Myel. Leukämie		< 4.	
35.	Gro.	54	Myel. Leukämie		> 2.	Kontrolle.
36.	Koc.	37	Lues cerebr.	> 5	< 9.	
37.	Koc.	37	Lues cerebr.		> 5.	Kontrolle.
38	Fi.	31	Lymphogran.	> 4	< 8.	
39.	Hüb.	44.	Ulcus duoden.		< 5.	
40.	Ztl.	27	Cystopyel.	> 5	< 6.	
41.	Ztl.	27	Cystopyel.		< 4.	Kontrolle.
42.	Hein.	39	Gastritis	> 6	< 12.	

42 Untersuchungen an 34 Personen.

Tabelle 1b.

Zusammenfassung nach dem Geschlecht der Untersuchungspersonen.

Weiblich.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE.		
1.	Ja.	65	Chr.Gel.-Rheum.	> 6	< 12.	
2.	Ja.	65	Chr.Gel.-Rheum.	> 6	< 12.	Kontrolle.
3.	Kr.	54	Mal. cox. sen.	> 10	< 20.	
4.	Ba.	63	Perniciosa.	> 12	< 24.	
5.	Ho.	55	Ulcus duoden.	> 6	< 12.	
6.	Mu.	77	Altersgangrän.	> 6	< 12.	
7.	Mu.	77	Altersgangrän.	> 6	< 12.	Kontrolle.
8.	Schm.	45	Magenca.	> 6	< 14.	
9.	Schm.	45	Magenca.		< 9.	Kontrolle.
10.	Ti.	58	Diabetes	> 6	< 12.	
11.	Ti.	58	Diabetes	> 6	< 12.	Kontrolle.
12.	Th.	56	Asthma br.		< 5.	
13.	Ed.	76	Altersschwäche	> 6	< 12.	
14.	Ed.	76	Altersschwäche	> 3	< 6.	Kontrolle.
15.	Utr.	27	Colit. häm.	> 3	< 9.	
16.	Lüd.	23	—		< 5.	
17.	Kre.	39	M. Basedow.	> 3	< 9.	
18.	Le.	32	Vit. cord.	> 3	< 9.	
19.	Me.	55	—		< 3.	
20.	Kra.	38	M. Basedow.	> 3	< 6.	
21.	Tsch.	55	Mitralvit.	> 3	< 6.	
22.	Tsch.	55	Mitralvit.	> 4	< 8.	Kontrolle.
23.	Bl.	27	—	> 6	< 12.	
24.	Gö.	28	M. Basedow.	> 6	< 12.	
25.	Ko.	30	Vit. cord.		< 5.	
26.	Tm.	47	Herzinsuffizienz	> 3	< 6.	
27.	Lan.	51	M. Basedow.	> 3	< 12.	
28.	Des.	28	M. Basedow.	> 3	< 9.	
29.	Pal.	55	Thyreoneur.	> 4	< 9.	
30.	See.	59	Polyarthr.rheum.	> 3	< 9.	
31.	Lip.	72	Lues III.	> 6	< 14.	
32.	Wen.	25	Cystopyelit.	> 3	< 6.	
33.	Meh.	17	M. Basedow.		< 5.	
34.	Leh.	48	M. Basedow.	> 3	< 9.	
35.	Pen.	55	Stoffwechsel.		< 5.	
36.	Pen.	55	Stoffwechsel.		< 5.	Kontrolle.
37.	Ot.	29	M. Basedow.	> 6	< 12.	
38.	Ot.	29	M. Basedow.		< 9.	Kontrolle.
39.	Char.	25	Sepsis	> 3	< 9.	

39 Untersuchungen an 31 Personen.

Tabelle 2a.

Zusammenfassung nach dem Geschlecht und dem Alter der Untersuchungspersonen.

Männlich.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE.		
			a) 10—20 Jahre.			
1.	Neu.	15	Epilepsie	> 5	< 9.	
2.	Wud.	19	Nephrolith.	> 4	< 9.	
3.	Wud.	19	Nephrolith.		> 3.	Kontrolle.
			b) 20—30 Jahre.			
1.	Wit.	27	Rheuma.		< 6.	
2.	Hint.	27	Lymphogran.		< 5.	
3.	Hint.	27	Lymphogran.	> 5	< 7.	Kontrolle.
4.	Schg.	30	Dys. mus. progr.	> 3	< 7.	
5.	Ztl.	27	Cystopyel.	> 3	< 6.	
6.	Ztl.	27	Cystopyel.		< 4.	Kontrolle.
			c) 30—40 Jahre.			
1.	Em.	35	Ulcus duoden.	> 6	< 12.	
2.	Bo.	34	Ulcus pept. jej.	> 6	< 9.	
3.	Gri.	37	Ulcus duoden.	> 8	< 17.	
4.	Schl.	34	Lymphogran.	> 10	< 16.	
5.	Schl.	34	Lymphogran.		> 13.	Kontrolle.
6.	Grä.	40	Ulcus duoden.		> 16.	
7.	Grä.	40	Ulcus duoden.	> 10	< 20.	Kontrolle.
8.	Ri.	39	Endog. Depress.	> 6	< 12.	
9.	Her.	40	Nephrolith.		< 5.	
10.	Schz.	32	Nephrolith.	> 9	< 12.	
11.	Ben.	35	Ulcus ventr.	> 3	< 9.	
12.	Po.	31	Darmblutung		< 5.	
13.	Wee.	35	Lymphogran.		< 5.	
14.	Koc.	37	Lues cerebr.	> 5	< 9.	
15.	Koc.	37	Lues cerebr.		> 5.	Kontrolle.
16.	Fi.	31	Lymphogran.	> 4	< 8.	
17.	Hein.	39	Gastritis	> 6	< 12.	
			d) 40—50 Jahre			
1.	Mes.	44	Tbc. vertebr.	> 10	< 20	
2.	Ro.	46	Thyreotox.	> 6	< 10.	
3.	Ro.	46	Thyreotox.		< 5.	Kontrolle.
4.	Hen.	41	Ulcus ventr.	> 6	< 12.	
5.	Sie.	45	Achyl. gastr.	> 10	< 20.	
6.	Scha.	48	Ischias.	> 5	< 9.	
7.	Die.	49	Magenca.		< 4.	
8.	Hüb.	44	Ulcus duoden.		< 5.	
9.	Kat.	50	Ulcus duoden.	> 3	< 6.	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE		
			c) 50—60 Jahre.			
1.	Koa.	57	Ulcus ventr.	> 10	< 20.	
2.	As.	52	Nephrolith.	> 6	< 12.	
3.	Tied.	53	Herzinsuffizienz	> 3	< 9.	
4.	Gro.	54	Myel. Leukämie		< 4.	
5.	Gro.	54	Myel. Leukämie		> 2.	Kontrolle.
			f) 60—70 Jahre.			
1.	Koh.	65	Herzinsuffizienz	> 9	< 12.	
2.	Kür.	68	Perniciosa.	> 3	< 10.	

Tabelle 2b.

Zusammenfassung nach dem Geschlecht und dem Alter der Untersuchungspersonen.

Weiblich.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE.		
			a) 10—20 Jahre.			
1.	Meh.	17	M. Basedow.		< 5.	
			b) 20—30 Jahre.			
1.	Utr.	27	Colit. häm.	> 3	< 9.	
2.	Lüd.	23	—		< 3.	
3.	Bl.	27	—	> 6	< 12.	
4.	Gö.	28	M. Basedow.	> 6	< 12.	
5.	Ko.	30	Vit. cord.		< 3.	
6.	Des.	28	M. Basedow.	> 3	< 9.	
7.	Wen.	23	Cystopyelit.	> 3	< 6.	
8.	Ot.	29	M. Basedow.	> 6	< 12.	
9.	Ot.	29	M. Basedow.		< 9.	Kontrolle.
10.	Char.	25	Sepsis	> 3	< 9.	
			c) 30—40 Jahre.			
1.	Ho.	33	Ulcus duoden.	> 6	< 12.	
2.	Th.	36	Asthma br.		< 5.	
3.	Kre.	39	M. Basedow.	> 3	< 9.	
4.	Le.	32	Vit. cord.	> 3	< 9.	
5.	Me.	35	—		< 3.	
6.	Kra.	38	M. Basedow.	> 3	< 6.	
7.	Tsch.	33	Mitralvit.	> 3	< 6.	
8.	Tsch.	33	Mitralvit.	> 4	< 8.	Kontrolle.
9.	Pal.	33	Thyreoneur.	> 4	< 9.	
10.	See.	39	Polyarthr.rheum.	> 3	< 9.	
11.	Pen.	35	Stoffwechsel.		< 5.	
12.	Pen.	35	Stoffwechsel.		< 3.	Kontrolle.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Ausscheidung am Tag RE.		
			d) 40—50 Jahre.			
1.	Schm.	45	Magenca.	> 6	< 14.	
2.	Schm.	45	Magenca.		< 9.	Kontrolle.
3.	Tm.	47	Herzinsuffizienz	> 3	< 6.	
4.	Leh.	48	M. Basedow.	> 3	< 9.	
			e) 50—60 Jahre.			
1.	Kr.	54	Mal. cox. sen.	> 10	< 20.	
2.	Ti.	58	Diabetes	> 6	< 12.	
3.	Ti.	58	Diabetes	> 6	< 12.	Kontrolle.
4.	Lan.	51	M. Basedow.	> 3	< 12.	
			f) 60—70 Jahre.			
1.	Ja.	65	Chr.Gel.-Rheum.	> 6	< 12.	
2.	Ja.	65	Chr.Gel.-Rheum.	> 6	< 12.	Kontrolle.
3.	Ba.	65	Perniciosa.	> 12	< 24.	
			g) 70—80 Jahre.			
1.	Mu.	77	Altersgangrän.	> 6	< 12.	
2.	Mu.	77	Altersgangrän.	> 6	< 12.	Kontrolle.
3.	Ed.	76	Altersschwäche	> 6	< 12.	
4.	Ed.	76	Altersschwäche	> 3	< 6.	Kontrolle.
5.	Lip.	72	Lues III.	> 6	< 14.	

Ergebnisse.

Es wurden insgesamt 81 Untersuchungen an 65 Personen (34 Männer, 31 Frauen) durchgeführt. Wie aus den vorausgehenden Zusammenstellungen ersichtlich wird, ergibt sich dabei insofern eine Uebereinstimmung der Resultate, als die Werte im allgemeinen unter 20 RE für den Tag liegen, von den wenigen Fällen abgesehen, bei denen nach der Versuchsanordnung eine Abgrenzung der Ausscheidungsgröße nach oben nicht möglich ist. Die Kontrolluntersuchungen ergeben eine sehr weitgehende Annäherung an die im ersten Versuch gefundenen Hormonmengen. Bei Bezugnahme der Ausscheidungsgröße auf das Lebensalter geht aus den Zusammenstellungen hervor, daß die Harnausscheidung postklimakterischer Personen bei den Männern nicht, bei den Frauen nur unwesentlich über der geschlechtsreifer Menschen liegt. Dies scheint im Widerspruch zu stehen mit Ergebnissen anderer Autoren, die eine Erhöhung der Harnausscheidung als charakteristisch für das Klimakterium der Frau mit Dauer bis ins Greisenalter fanden. Für alte Männer konnte eine konstante oder auch erhöhte Ausscheidung der gonadotropen Vorderlappenhormone im Harn allerdings noch nicht gesichert werden.

Zondek hatte bei seinen Untersuchungen alter Frauen in 15,7% seines Materials 110 ME, in 58% 55 ME Prolan A im Harn nachweisen können (18). Oesterreicher und Saethre (19) veröffentlichten noch größere Prozentzahlen erhöhter Ausscheidung bei älteren Frauen. Da meine Zahlen an Ratten gewonnen wurden, mag sich daraus vielleicht ein kleiner Teil der hoch erscheinenden Differenz erklären, zudem ist aber noch anderen Untersuchungen die erhöhte Ausscheidung im Alter keineswegs konstant.

Da die vorliegende Arbeit jedoch in erster Linie eine Uebersicht und methodische Klärung geben sollte und daher in meinem Material Untersuchungen alter Frauen nicht bevorzugt wurden, kann diese Frage aus ihren Ergebnissen nicht restlos entschieden werden. Bemerkenswert erscheint es in diesem Zusammenhang, daß auch bei den untersuchten Männern die Werte der Greise durchaus denen geschlechtsreifer Männer entsprechen. Jedenfalls konnte an dem Material für beide Geschlechter regelmäßig eine fortdauernde Harn-

ausscheidung und damit eine anhaltende Hormonproduktion gezeigt werden. Für eine etwaige Erhöhung der Ausscheidung mit dem Klimakterium ergeben meine Ergebnisse keinen Anhalt, es werden zur endgültigen Klärung dieser Frage ganz systematische Untersuchungen nach Altersstufen notwendig sein.

Eine Gesetzmäßigkeit der Ausscheidungsgröße im Betracht der klinischen Krankheitsbilder läßt sich nicht erkennen. Die Angaben über erhöhte Ausscheidung der gonadotropen Hormone bei gewissen Tumoren, besonders solchen der Geschlechtsorgane, konnten nicht nachgeprüft werden, da an unserer Klinik entsprechende Fälle nicht in genügender Anzahl vorlagen.

Was den Unterschied der Empfindlichkeit der Ratte und Maus für das aus dem Hypophysenvorderlappen selbst stammende Prolan (ev. + Synprolan = Prosylan) anlangt, so liegen meine Werte von durchschnittlich 5—20 RE für den Tag für die Relation 1 RE = 2—3ME nach Hamburger und Lautenschläger recht hoch. Bei Zugrundelegung der Angaben dieser Autoren müßte man an der Maus Ergebnisse von 15—60 ME erwarten. Katzman und Doysy haben jedoch die durchschnittliche Harnausscheidung normaler, geschlechtsreifer Frauen mit nur 10 ME angegeben — übrigens mit der Methode dieser Arbeit — Werte, die kaum über unseren durchschnittlichen Zahlen liegen (20, 21). Es werden also auch in der Frage der unterschiedlichen Empfindlichkeit unserer Versuchstiere noch Paralleluntersuchungen an Ratte und Maus bei sonst gleichbleibender Methodik und Versuchsanordnung anzuwenden sein. Damit würde man gegebenenfalls auch Aufklärung erlangen über den Anteil der diskutierten einzelnen Hormonkörper (Prolan A, B und Synprolan) an dem in meiner Arbeit jedenfalls nur im ganzen nachgewiesenen Substanzgemisch.

Ich glaube in den dargelegten Untersuchungen die Verwertbarkeit der durchgeführten Methodik für Klinik und Laboratorium gezeigt zu haben, weiterhin einen Hinweis zu geben auf eine Untersuchungsmöglichkeit, die für manches inkretorisch unklare Krankheitsbild wertvoll sein kann. Vor allem dürfte sich die Methode dafür eignen, in großangelegten systematischen Durchuntersuchungen die vielfachen bislang noch ungeklärten Probleme einer etwaigen Produktions- und Ausscheidungsänderung im Lebensablauf oder auch in bestimmten Krankheitsbildern zu lösen.

Zusammenfassung.

1. An einem größeren mannigfaltigen Krankengut der Inneren Klinik wurde eine von Katzman und Doysy angegebene Methode des Nachweises gonadotroper Hypophysenvorderlappenhormone im Harn durchgeführt.

   Bei 34 Männern und 31 Frauen wurden insgesamt 81 Versuche ausgeführt. Die Methode hat sich als brauchbar erwiesen.

2. Der Nachweis der Harnausscheidung konnte beim Manne mit derselben Regelmäßigkeit erbracht werden wie bei der Frau, ferner bei beiden Geschlechtern in allen Lebensaltern.

3. Die Ausscheidungsmengen der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone im Harn liegen beim Menschen durchschnittlich unter 20 Ratteneinheiten am Tage.

4. Eine gesetzmäßige Aenderung der Harnausscheidung im höheren Alter gegenüber der Zeit der Geschlechtsreife ist weder für Männer noch für Frauen ersichtlich.

5. Hinsichtlich der klinischen Krankheitsbilder lassen die Ausscheidungsgrößen verwertbare Unterschiede nicht erkennen.

Literatur.

1. Zondek, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Springer I. u. II. Auflage.
— und Stickel: Z. Geburtsh. 83. 83—106. 1923.
Adler, L.: Arch. Gynäk. 93. 1912.
Iscovesco: C. c. Soc. Biol. Paris 72, 73. 1912.
Fellner: Zbl. Path. Nr. 15. 1912.
2. Zondek, B. und Wolff: Zbl. Gynäk. Nr. 40. 1924.
Wolff und B. Zondek: Virchows Arch. 254. H. 1. 1925.
3. Stockard und Papanicolaou: Amer. J. Anat. 22, 225. 1917.
Long und Evans: Univ. Calif. Press. Berkeley, Calif. 1922.
Allen: Amer. J. Anat. 30. 1922.
Zondek, B. und Aschheim: Klin. Wchschr. 1925. Nr. 29.
— Arch. Gynäk. 1925. 127. H. 1.
— Klin. Wchschr. 1927. Nr. 28.
— Klin. Wchschr. 1928. Nr. 1.
Laqueur: Dtsch. med. Wchschr. 1926. Nr. 1, 2.
Löwe: Dtsch. med. Wchschr. 1926. Nr. 8, 14.
4. Aschheim und B. Zondek: Klin. Wchschr. 1928. Nr. 30, 31.
5. Frank, R. T.: J. Amer. med. Assoc. 78. 1922.
Allen und Doysy: J. Amer. med. Assoc. 81. 1923.
Laqueur: Arch. exper. Path. 119. Nr. 39.
— Klin. Wchschr. 1927. 1859.
Dohrn: Klin. Wchschr. 1927. Nr. 359.
Hirsch: Klin. Wchschr. 1928. Nr. 313.
Zondek, B. und Brahn: Klin. Wchschr. 1925. Nr. 51.
— Klin. Wchschr. 1926. Nr. 27.
— und Van Eweyk: Klin. Wchschr. 1930. Nr. 31.
6. Zondek, B. und Aschheim: Klin. Wchschr. 1926. Nr. 27, 47.
7. — Zbl. Geburt. und Gynäk. 90, 378. 1926.
Aschheim: Zbl. Geburt. und Gynäk. 90, 391. 1926.
Smith: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 42. 1927.
8. Zondek, B. und Aschheim: Arch. Gynäk. 130, H. 1. 1927.
9. — Zbl. Geburtsh. 93. 1928.
Aschheim: Zbl. Geburtsh. 93. 1928.
Evans, H. M.: J. of exp. Medic. 58. 1933.
— Proc. of Staff M. of the Mayo Cl. Nr. 1. 1936.
— Simpson, M. E., Austin, R.: J. of exper. Med. 58. 1933.
Reiß, M., Selye, H. und Balint: Endokrinol. 8. 1931.
Zondek, B.: Klin. Wchschr. Nr. 4. 1930.
Laqueur, Döttl, Friedrich: Mdizin u. Chemie. I.G.F. 2. 1934.

10. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1929. Nr. 14.
Hamburger, Ch.: C. r. Soc. Biolog. Paris. 112. 1933.
Lautenschläger, L.: Medizin u. Chemie. I.G.F. 2. 1934.
11. Aschheim und B. Zondek: Klin. Wchschr. 1927. Nr. 28.
— Klin. Wchschr. 1928. Nr. 30, 31.
Zondek, B., Scheibler, A., Krabbe, W.: Biochem. Z. 258. H. 1—4. 1933.
Katzman, P. A., Doysy, E. A.: J. of bioog. Chem. 98. 1932.
Laqueur, F.: Med. u. Chem. I.G.F. 2. 1934.
12. Zondek, H. und Bansi: Biochem. Z. 95. 1928.
Biedl, A.: Endokrinologie 2. 1928.
Evans H. M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26. 1929.
Reiß, M. und Haurowitz, Fr: Zbl. exp. Med. 68. 1929.
Dickens, F.: Biochem. J. 24. 1930.
Wiesner, B. P., Marshall, P. G.: Quart. J. exper. Physiol. 21. 1931.
Fischer, F. G., Ertl, L.: Hoppe-Seylers Z. 202. 1931.
Katzman, P. A., Doysy, E. A.: J. of biol. Chemie 98. 1932.
— Proc. Soc. Biol. a. Med. 30. 1933.
v. Euler und Zondek, B.: Skand. Arch. Physiol. 68. 1934
13. Zondek, B.: Klin. Wchschr. Nr. 46. 1931.
14. Katzman, P. A., Doysy, E. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30. 1933.
—: Weekly Bull. of the St. Louis Med. Soc. 28. 1934.
15. Kaufmann, Mühlbeck: Klin. Wchschr. 1933 Nr. 28.
16. Zondek, B.: Klin. Wchschr. 1930. Nr. 9, 15.
— Klin. Wchsch. 1932. Nr. 7, 44.
— Dtsch. med. Wchschr. 1930. Nr. 8.
Hirsch, Hoffmann: Klin. Wchschr. 1932. S. 44.
Borst, Döderlein, Gostimirovic: Münch. med. Wchschr. 1931. Nr. 50.
— Münch. med. Wchschr. 1932. Nr. 28.
— Jeffcoate, T. N. A.: Lancet 222. 1932.
Winter, E. H.: Arch. Gynäk. 1515. 1932.
Hamburger, Ch.: C. r. Soc. Paris 112. 1933.
— Klin. Wchschr. 1933. Nr. 34.
19. Oesterreicher: Klin. Wchschr. 1932. Nr. 19.
— Klin. Wchschr. 1933. Nr. 14, 19.
Saethre: Klin. Wchschr. 1933. Nr. 44.
17. Katzman, P. A., Doysy, E. A.: The J. of Biol. Chem. 106. 1934.
18. Zondek, B.: Klin. Wchschr. 1932. Nr. 44.
19. Oesterreicher: Klin. Wchschr. 1932. 9r. 19.
Saethre: Klin. Wchschr. 1933. Nr. 44.
20. Hamburger, Ch.: C. r. Soc. Biolog. Paris. 112. 1933.
Lautenschläger: Medizin u. Chem. I.G.F. 2. 1934.
21. Katzman, P. A., Doysy, E. A.: Proc. Soc. exper. Biolog. a. Med. 30. 1933.
— Weekly Bull of the St. Louis Med. Soc. 28. 1934.

Lebenslauf.

Am 17. August 1912 wurde ich in Neckarsulm (Wttbg.) als Sohn des Ingenieurs Alfons Gentzsch und seiner Ehefrau Gertrud geb. Weingand geboren. Ich bin arischer Abstammung. Von 1921—1930 besuchte ich das humanistische Friedrich-Wilhelms-Gymnasium in Cottbus. Ostern 1930 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Nach 3 vorklinischen Semestern in Leipzig bestand ich dort 1932 das medizinische Vorexamen, es folgte je ein klinisches Semester in München und Rostock. Seit 1933 studierte ich in Berlin, am 10. Januar 1936 legte ich hier das medizinische Staatsexamen ab.

Anschließend arbeitete ich 6 Monate lang als Medizinalpraktikant an der I. Medizinischen Klinik der Charité (Professor Siebeck), dann 2 Monate am Pathologischen Institut des Horst-Wessel-Krankenhauses (Prof. Büchner). Die letzten Monate des praktischen Jahres verbrachte ich am Ludwig-Aschoff-Haus in Freiburg (Prof. Büchner). Nach der Bestallung Anfang 1937 war ich dort bis März 1938 als Volontärassistent tätig. Nach Ableistung des Landvierteljahres von April bis Juni 1938 in Freiamt (Schwarzwald) arbeite ich seit Juli 1938 als Assistent an der Inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin (Prof. F. Munk).